

Aus der Universitäts - Frauenklinik Würzburg
Direktor: Prof.Dr.med. K. B u r g e r

DAS VERHALTEN VON SERUMEISEN UND SERUMKUPFER
IN GEBURTSHILFE UND GYNÄKOLOGIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hermann Hock
aus Boxberg

Würzburg 1958

STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY

Aus der Universitäts - Frauenklinik Würzburg
Direktor: Prof.Dr.med. K. B u r g e r

DAS VERHALTEN VON SERUMEISEN UND SERUMKUPFER
IN GEBURTSHILFE UND GYNÄKOLOGIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hermann Hock
aus Boxberg

Würzburg 1958

Referent: Prof.Dr.med. K. B u r g e r

Tag der Promotion: 3. 10. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

Inhaltsangabe

- I. Einleitung und Geschichtliches**
- II. Physiologie und Pathologie**
- III. Methodik**
- IV. Der Antagonismus von Serumeisen und Serumkupfer
in Geburtshilfe und Gynäkologie (mit eigenen
Untersuchungen)**
 - a) Normalwerte
 - b) Schwangerschaft
 - c) Wochenbett, Abort
 - d) gynäkologische Operationen
- V. Diskussion**
- VI. Zusammenfassung**
- VII. Literaturverzeichnis**

DAS VERHALTEN VON SERUMEISEN UND SERUMKUPFER IN GEBURTSHILFE UND GYNÄKOLOGIE

Die letzten 20-25 Jahre brachten eine stürmische Entwicklung in der Erforschung des menschlichen Eisen- und Kupferstoffwechsels. In vielen Teilgebieten der Medizin, besonders in der Inneren Medizin und in der Kinderheilkunde, beschäftigte man sich mit diesen Fragen. Auch in der Frauenheilkunde liegen umfassende Arbeiten vor (ALBERS, SEGSCHNEIDER, EFFKEMANN und RÖTTGER), die sich jedoch nur mit dem Eisen oder nur mit dem Kupfer befassen.

Im Rahmen der Arbeiten von Herrn Dr. Rummel fiel mir die Aufgabe zu, besonders die Wechselbeziehung von Kupfer und Eisen im Blutserum der gesunden und der operierten Frau, der Schwangeren und der Wöchnerin zu untersuchen.

G e s c h i c h t l i c h e s

Schon sehr früh erkannte man die Bedeutung der Schwermetalle in der Heilkunde, unter diesen besonders die des Eisens und des Kupfers. Beide Schwermetalle wurden als Therapeutika verwendet; Kupfer war schon im zweiten Jahrtausend v. Chr. ein beliebtes Heilmittel. Später, zur Zeit des Hippokrates, wurde es besonders gegen die Tuberkulose angewendet. Galen bevorzugte nur die äußere Applikation, während im frühen Mittelalter bei den Persern und Indern Kupfer auch innerlich gegen Lungenleiden gebraucht wurde. Paracelsus verordnete es hauptsächlich als Brechmittel. Später wurde Kupfer, als "liquor antimiasmaticus" von Indien kommend, gegen viele Krankheiten empfohlen.

Aber auch das Eisen war schon früh ein beliebtes Therapeutikum; man schrieb ihm eine allgemein roborierende und tonisierende Wirkung zu. Graman benutzte es am Ende des 16. Jahrhunderts in Form der "tinctura antiphtisica" bei der Tuberkulose.

Eisen und Kupfer zählten zu Anfang des 19. Jahrhunderts zu den Universalheilmitteln mit einem Einfluß auf den ganzen Organismus.

Die Anfänge der wissenschaftlichen Erforschung fallen beim Eisen in das 18., beim Kupfer erst in das 19. Jahrhundert. 1713 waren es LEMMERY und GEOFFROY, die als erste Eisen in der Asche tierischer Gewebe nachweisen konnten. MENINGHI entdeckte dieses Element 1745 als Bestandteil der roten Blutkörperchen und fast hundert Jahre später ENGELHARDT als Baustein des Hämoglobins. Die Gegenwart von Kupfer in Pflanzen wurde 1860 von BUCHHOLZ und MEISSNER nachgewiesen. Quantitative Kupferbestimmungen in pflanzlichem Material führte rund 20 Jahre später SARZEAU durch. Ungefähr gleichzeitig fand man dieses Element auch in den verschiedensten tierischen Geweben (BOUTIGNY 1833, DEVERZIE und ORFILA 1840). In den folgenden Jahrzehnten beobachtete man, daß alle pflanzlichen und tierischen Gewebe Kupfer in verschiedenen Mengen enthalten.

Im Blut (von Mollusken) wurde Kupfer erstmals 1847 von HARLESS nachgewiesen. Nun war der Sprung zur Kupferbestimmung bei Menschen nicht mehr groß: PORTER veröffentlichte 1875 eine Arbeit, in der er feststellte, daß Kupfer ein normaler Bestandteil des menschlichen Blutes ist.

Um die Jahrhundertwende und in den darauffolgenden 2 Jahrzehnten wurde von vielen Autoren mit neuen, aber noch immer ungenauen Methoden die Feststellung bestätigt, daß dieses Element in allen Geweben von Pflanzen und Tieren vorkommt. Man schrieb sowohl dem Eisen als auch dem Kupfer eine große Bedeutung im biologischen Geschehen zu.

Die Physiologie des Eisens

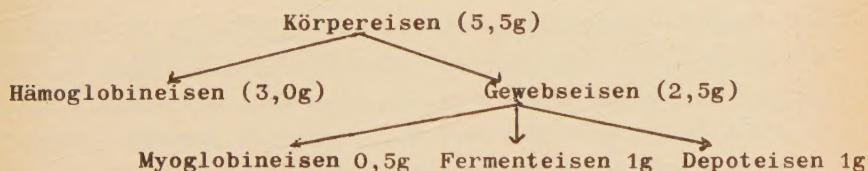
Bei Tieren ist der Eisengehalt in den Geweben und im Blut sehr unterschiedlich und in kein bestimmtes Schema zu pressen. Ganz allgemein steht fest (KAMEGAI), daß das Blut von Tieren, die in der Systematik tief stehen, wenig Eisen enthält, während das Blut höherer Tiere eisenreicher ist. Diesen Anstieg des Blut-Fe konnte derselbe Autor auch für die Ontogenese (an Hühnerembryonen) feststellen.

Beim Menschen konnte in den letzten 2 Jahrzehnten viel zur Klärung des Eisenstoffwechsels beigetragen werden. Es waren in Deutschland besonders HEILMEYER und PLÖTNER sowie K.H.SCHÄFER, die sich mit diesem Problem befaßten.

Die Aufnahme des Eisens erfolgt durch die Resorption aus der Nahrung; dabei werden nur wenige Milligramm täglich resorbiert, der größte Teil bleibt im Kot. Die Resorption ist von einer Reihe von Faktoren abhängig, von denen der Eisenbedarf des Körpers der wichtigste zu sein scheint. Ein weiteres wichtiges Moment ist die Magensalzsäure, die die Ferriionen in Ferriionen umwandeln muß, da Eisen nur in dieser Form aufgenommen werden kann (HEILMEYER). Außerdem spielt auch das Vitamin C (SCHRÖDER und BRAUN-STAPPENBECK) und andere Nahrungsbestandteile wie Phosphor bei der Eisenresorption eine Rolle. Über den Ort der Resorption weiß man durch zahlreiche Versuche Bescheid: der ganze Magen-Darm-Trakt ist in der Lage, Eisen aufzunehmen, wenn auch in verschiedenem Maße.

Wo befindet sich nun das Eisen, dessen Gesamtbetrag im Körper des erwachsenen Menschen rund 5,5 g ausmacht?

HEILMEYER zeichnete folgendes Schema der Fe - Verteilung auf:

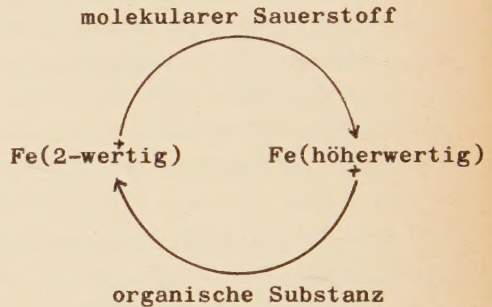


Der Haupteisenanteil befindet sich als Hb-Eisen im Hämoglobinmolekül. Der restliche Anteil findet sich als Gewebeisen in sämtlichen Zellen und Geweben. Einen besonders hohen Gehalt weisen Leber, Milz und Knochenmark auf (Depoteisen). Diese Depotform wird als Ferritin bezeichnet.

Auch das Blut enthält neben dem Hämoglobineisen eine ziemlich konstante Menge (2,5-3 mg) von frei zirkulierendem Eisen, das locker an ein β_1 -Globulin gebunden ist (GISINGER).

Die Aufgaben des Eisens im menschlichen Körper sind sehr mannigfaltig. Das Hämoglobin- und das Myoglobineisen dient der Sauerstoffübertragung vom Blut auf die Zellen. In den Zellen selbst hat das Ferment- oder Funktionseisen als wichtiger Bestandteil der Zellfermente (Warburg'sches Atmungsferment, Peroxydasen, Keilinsche Cytochrome, Katalasen) die Aufgabe, den Atmungsvorgang zu katalysieren.

Schema II
(nach Warburg)



Schließlich kommt dem Depoteisen als "Schutz Eisen" (HEILMEYER) eine große Bedeutung bei den Abwehrvorgängen des Organismus zu, die auch durch einen "Stress" ausgelöst werden können (SCHÄFER). Außerdem steht es bei akutem Eisenbedarf (nach Blutungen) zur Verfügung.

Da der Eisenbestand in erster Linie durch die Resorption reguliert wird, scheidet der menschliche Organismus nur minimalste Mengen im Schweiß und im Harn aus. Vor einem Fe-Verlust aus dem Blutplasma über die Niere schützt sich der Körper durch einen relativ hohen Nierenschwellenwert von 200-250 Gamma (SCHÄFER).

Die Physiologie des Kupfers

Daß Kupfer in jedem pflanzlichen und tierischen Gewebe vorkommt, wurde von zahlreichen Autoren festgestellt. Man muß daher annehmen, daß auch dieses Element im Stoffwechsel ganz bestimmte Aufgaben zu erfüllen hat.

In der Pflanze dient Kupfer als Bestandteil der Phenoloxydase der Sauerstoffübertragung (WARBURG), aber auch im Blut niederer Tiere dient es als Teil des Hämocyaninmoleküls diesem Zweck. Weiter wäre zu erwähnen, daß ihm offenbar eine besondere Bedeutung für den wachsenden Organismus zukommt, da es sich in den Pflanzen an Stellen vermehrten Wachstums gehäuft findet und auch die Neugeborenen der meisten Tierspezies einen relativ hohen Kupfergehalt aufweisen (BRENNER).

In der Phylogenese sowohl wie in der Ontogenese steht das Kupfer im umgekehrten Verhältnis zum Eisen: je niedriger ein Tier in der Systematik steht, desto kupferreicher ist sein Blut (KAMEGAI).

Die Aufnahme des Cu beim Menschen geht in ganz ähnlicher Weise vor sich wie die des Fe. Es wird durch den Intestinaltrakt in einer Menge von 2-7 mg täglich aus den Nahrungsstoffen resorbiert (BRENNER; CHOU und ADOLPH). Über den genauen Mechanismus ist nichts bekannt. Fest steht lediglich, daß auch bei der Kupferresorption wie beim Eisen die Magensalzsäure eine Rolle spielen muß (BRENNER). Auch hier richtet sich die Menge des aus der Nahrung aufgenommenen Cu nach dem Bedarf des Körpers (KEIDERLING).

Der Gesamtkupfergehalt des erwachsenen Menschen ist dagegen weit geringer als der Gesamteisengehalt. Er beträgt nur 150 mg (CHOU und ADOLPH; HEILMEYER, KEIDERLING und STÜWE).

Nach übereinstimmenden Berichten verschiedener Untersucher (HAUROWITZ; GERLACH; TOMPSETT u.a.) ist das kupferreichste Organ die Leber, besonders die fötale Leber. In weitem Abstand folgen Rippen, Niere, Milz, Lunge und Pankreas. Auch das menschliche Blut enthält im Serum eine geringe Menge Cu, das sich in der gleichen Größenordnung wie das Serumeisen bewegt. Früher war man der Ansicht, das gesamte Serumkupfer sei an das Serumalbumin gebunden, heute hat sich die Meinung durchgesetzt, daß das Cäruleplasmin, ein Gammaglobulin, die hauptsächliche kupfertragende Komponente darstellt (J.GISINGER und R.STEGER).

Nach der Verteilung des Kupfers wäre noch über dessen Wirkung und Aufgabe im Organismus zu sprechen. Die in

dieser Richtung angestellten Forschungen zahlreicher Autoren zeigten bald, daß dem Cu eine große Bedeutung für den Zellstoffwechsel einerseits, und für die Abwehrvorgänge andererseits zukommt. Einmal ist es für die Bildung des Hämoglobins unbedingt erforderlich: es katalysiert die Hb-Synthese (HEILMEYER, HETTICHE). Der Organismus ist nur in der Lage, Blut zu bilden, wenn eine genügende Menge Kupfer vorhanden ist. Für die Blutbildung sind aber noch zwei weitere Faktoren von Wichtigkeit:

1. die Eisenaktivierung durch das Cu (MÜLLER, BRENNER),
2. seine Reizwirkung auf die Erythropoese, die der des Fe ähnlich ist (BENCE und LENDVAI).

Die Kupferwirkung auf die Zelle drückt sich aus in einer Vermehrung der Gewebsaktivität, des Zellwachstums und des Zellstoffwechsels (MÜLLER). Als Angriffspunkt sieht SCHUBERT die Cytochromoxydasen an, die durch Cu aktiviert werden. Eine weitere wichtige Aufgabe des Kupfers ist nach HEILMEYER und Mitarbeiter; HETTICHE und WOHLFEIL eine Katalyse der Toxin- und Fermentbindung oder -zerstörung. Diese Annahme wurde inzwischen von DIETL bestätigt.

Über diese lebenswichtigen Funktionen hinaus wurden weitere Wirkungen des Cu im Organismus beobachtet. Es leistet Wesentliches bei der Melaninbildung aus Dopa. Daher sind alle melaninhaltigen Gewebe besonders kupferreich (VOLLAND).

Eine hemmende Wirkung auf die Hormone der Schilddrüse und der Nebennierenrinde, auf das Pepsin, die Glykolyse und die Blutgerinnung sah MÜLLER unter bestimmten Bedingungen.

Von der Ausscheidung des resorbierten Kupfers weiß man, daß sie in erster Linie über das Gallengangsystem der Leber erfolgt. Dies wurde von SCHUBERT, MAURER und RIEZLER durch Untersuchungen mit radioaktivem Kupfer nachgewiesen. Nach diesen Autoren ist die Leber als einziges Organ bestrebt, im Falle eines Überangebotes von Cu dieses zu absorbieren und auszuscheiden. Im Harn werden nach CHOU und ADOLPH nur sehr kleine Mengen ausgeschieden (ungefähr 0,25 mg pro Tag).

Die Pathologie des Eisen- und Kupferstoffwechsels

Ein Weg zur Erforschung des pathologischen Stoffwechsels von Fe und Cu war die tierexperimentelle Untersuchung der Ausfallerscheinungen. Da aber dabei noch viele andere Faktoren mitspielen wie Temperatur, Resistenz, andere Spurenelemente usw., bleibt das wohl eine wenig exakte Untersuchungstechnik.

H.WOLFF beschrieb folgende Ausfallerscheinungen:

Mangel an Eisen:

hochgradige Anämie, Abwehrschwäche, Blutdrüsenatrophie, Stoffwechselstörungen durch Fermenthemmung, Sterilität, Kachexie, schließlich Tod.

Mangel an Kupfer:

Appetitlosigkeit, Abmagerung, gastroenteritische Erscheinungen, Wachstumshemmung, Spontanfrakturen, hochgradige Anämie, Sterilität, Tod.

Der zweite Weg ist die Bestimmung der Organgehalte dieser Elemente während der pathologischen Zustände.

Über den pathologischen Organgehalt an Eisen ist wenig bekannt. Genauer weiß man über die Eisenspeicherung in verschiedenen Organen bei Hämosiderose und Hämochromatosis (VOLLAND). Eine vermehrte Aufnahme von Eisen im Rethikuloendothelialen System (RES) vermuteten HEILMEYER und PLÖTNER im Infekt. Diese Annahme wurde später durch Bilanzuntersuchungen an Kindern und im Tierversuch von SCHÄFER und anderen Autoren bestätigt.

Der Bedeutung im Kupferhaushalt entsprechend wurde der Cu-Gehalt der kranken Leber von vielen Wissenschaftlern bestimmt. Man fand eine Kupferspeicherung besonders bei Cirrhosen, bei der Hämochromatose und bei der Wilsonschen Krankheit (HAUROWITZ). Aber auch in nicht krankhaft veränderten Lebern sah man einen hohen Kupfergehalt bei Tuberkulose der Lunge (GERLACH) und der Gelenke (SCHUBERT und Mitarbeiter), ebenfalls bei malignen

nen Tumoren (GROSS, SANDBERG, HOLL; zit.nach BRENNER).

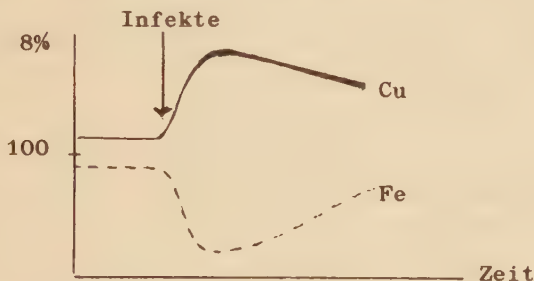
Bei einer Vielzahl von anderen Krankheiten wurden normale Kupfergehalte der Leber gefunden. Über Milz, Niere, Herz und andere Organe liegen meist nur Einzelbestimmungen vor, die sich teilweise widersprechen und keinen gültigen Schluß zulassen. Lediglich bei der Hepatolentikulären Degeneration (M.WILSON) scheint immer eine vermehrte Kupferspeicherung im Gehirn vorzuliegen (VOLLAND, J.u.R.STEGER).

Die größte Bedeutung für die Untersuchung des Eisen- und Kupferstoffwechsels kommt schließlich dem Organ "Blut" zu. Seit der Entwicklung relativ einfacher und exakter Methoden zur Bestimmung dieser beiden Spurenelemente haben in den letzten Jahrzehnten eine ganze Reihe von Autoren einen großen Beitrag zu diesem Problem geleistet. Zunächst wurde nur eines der Schwermetalle berücksichtigt, bis man eine Beziehung zwischen Serumeisenspiegel und Serumkupferspiegel feststellte und nun beide synchron bei den verschiedensten pathologischen Zuständen untersuchte. So konnte man einen tiefen Einblick in das Stoffwechselgeschehen des Menschen gewinnen.

Als erste bemerkten SACHS, LEVINE und FABIAN 1935 einen Kupfer-Eisen Antagonismus im Serum, und zwar bei Anämien. Sie fanden bei verschiedenen Krankheiten mit verändertem Blutbild, wie Perniziöse Anämie, myeloische Leukämie, Krebs, Tuberkulose, eine Erniedrigung des Eisenspiegels (= Hypoferrämie, im deutschen Schrifttum: Hyposiderämie) und eine Erhöhung des Blutkupferspiegels (Hypercuprämie). Sie nahmen an, daß Hypercuprämie die gewöhnliche Reaktion auf Hypoferrämie darstelle.

HEILMEYER, KEIDERLING und STÜWE konnten einige Jahre später nachweisen, daß die Anämie zwar mit einer Hyposiderämie, nicht aber mit einer Hypercuprämie einhergeht. Sie fanden allerdings neben einer Erniedrigung des Serumeisens eine Erhöhung des Serumkupfers beim akuten Infekt und vermuteten daher, daß die von SACHS und Mitarbeitern gefundene Hypercuprämie bei der sekundären Anämie durch einen vorausgegangenen oder noch bestehenden Infekt ausgelöst werde.

Aber nicht nur beim akuten Infekt sahen HEILMEYER und Mitarbeiter die oben geschilderten Bewegungen von Serumeisen und Serumkupfer, sondern auch bei allen der Infektion vergleichbaren Vorgängen, die den Abwehrmechanismus des Körpers in Bewegung setzen, so bei chronischen Infekten (Tuberkulose), malignen Tumoren, Eiweißinjektionen, operativen Eingriffen (Tonsillektomie) u.a.



SCHEMA III (nach KEIDERLING)

Obige Autoren nehmen an, daß die Hyposiderämie dadurch zustande kommt, daß das RES das Serumeisen aus dem Blut zieht und in seinen Zellen anreichert, um es für die Abwehrvorgänge bereitzustellen. SCHÄFER konnte in seinen Versuchen nachweisen, daß auch beim Schock der verschiedensten Genese, nach Injektion von Histamin, Adrenalin, ACTH, nach verschiedenen cerebralen Reizungen, kurz, nach einem "Stress", eine Hyposiderämie auftritt. Er kommt daher zur Ansicht, daß die Infekthyposiderämie nicht die Ursache, sondern die Folge einer erhöhten Aktivität des RES ist.

Ob das vermehrte Serumkupfer nur aus den Depots stammt, oder zusätzlich aus der Nahrung aufgenommen wird, ist noch nicht geklärt.

Wegen der Fülle der bisher veröffentlichten Serumeisen- und Serumkupferbestimmungen bei verschiedenen Krankheiten sollen diese zusammengefaßt in Anlehnung an die Übersicht von BRENNER gebracht werden. Es wurden nur die Arbeiten aufgeführt, die beide Schwermetalle berücksichtigten.

Eisen tief, Kupfer hoch:

akute und chronische Infekte (HEILMEYER und Mitarbeiter,
BRAUN, KREBS u.a.)
rheumatische Erkrankungen (BÖNI und JUNG)
maligne Tumoren (HEILMEYER, BRAUN, BRENNER)
Operationen (HEILMEYER)
allergische Reaktionen (HEILMEYER, KREBS)
Verschlußikterus (BUTZENGEIGER und LANGE, GISINGER)
Hyperthyreosen (HEILMEYER)

Eisen tief, Kupfer normal:

Eisenmangelanämie (BRENNER, HEILMEYER, SCHITTENHELM)
alimentäre Anämie (BRENNER)
Cöliakie (BRENNER)

Eisen hoch, Kupfer normal:

Hepatitis (BUTZENGEIGER und LANGE, GISINGER)
vegetative Dystonie (BÖNI und JUNG)
Hämochromatose (BRENNER)
gewisse Formen der hämolytischen Anämie

Eisen und Kupfer hoch:

Parenchymschädigungen der Leber (HEILMEYER)
Leukämie (BRENNER)

Eisen normal, Kupfer hoch:

Schizophrenie und andere Psychosen (BRENNER, HEILMEYER)

Methodik

Übersicht über die verschiedenen Methoden

Die Frage der Messung kleiner und kleinster Eisenmengen wurde von den Wissenschaftlern der letzten 50 Jahre in verschiedener Weise beantwortet.

Den Organgehalt an Fe bestimmte man und bestimmt man heute noch durch Veraschung der Organsubstrate, nachdem das Hämoglobineisen durch möglichst gutes Ausblutenlassen entfernt wurde.

Anschließend wurde der Eisengehalt früher jodometrisch bestimmt (heute photometrisch).

Zur Messung des Serumeisens entwickelte WARBURG 1927 eine Methode, die die Fähigkeit von Eisen, Kupfer und Mangan zur katalytischen Oxydation von Cysteinlösungen verwertet. BARKAN und BECHHOLD gaben eine Methode an, bei der das Serumeisen ultrafiltriert wird (benutzt von GUTHMANN, BRÜCKNER, WAGNER und EHRENSTEIN).

Als die beste und relativ einfach durchzuführende Methode wird im Schrifttum die von HEILMEYER und PLÖTNER 1936 veröffentlichte angesehen. Ihr Prinzip beruht darauf, die locker an die Serumkolloide gebundenen Eisenionen durch Zusatz von Salzsäure und Trichloressigsäure herauszulösen und die Konzentration der mittels o-Phenanthrolin gebildeten roten Komplexverbindung photometrisch zu bestimmen. Diese Methode wurde inzwischen von zahlreichen Forschern verwendet (VAHLQUIST, SCHÄFER, BUTZENGEIGER und LANGE, SCHUCK, ALBERS u.a.) und hat auch Eingang in die klinischen Laboratorien gefunden, wo sie besonders zur Differentialdiagnose der Leberkrankheiten benutzt wird. Verschiedene Modifikationen sind angegeben worden (KITZES und Mitarbeiter: α - α' -Dipyridin statt o-Phenanthrolin; ZAUSCH: α -Di-Nitrophenol zur Einstellung des optimalen PH; FUHRMANN und BARKEMAYER: Sulfosalicylsäure statt o-Phenanthrolin u.a.).

Wie das Eisen wurde auch das Kupfer zunächst aus der Asche von Organen kolorimetrisch bestimmt. Doch bald konnten Methoden entwickelt werden, die das Cu im Serum selbst meßbar machten. Auf die Warburgsche Cysteinmethode wurde oben schon hingewiesen. BIAZZO erarbeitete 1926 eine Methode, die darauf beruht, daß Kupfersalze zusammen mit KCNS-Lösung und Pyridin einen grünen Farbkomplex bilden, der sich photometrisch auswerten läßt. Eine Modifikation gaben ELVEHJEM und LINDOW an.

Eine von CALLAN-HENDERSON entwickelte, von MC FARLANE 1931 und von HEILMEYER, KEIDERLING und STÜWE weiter modifizierte Methode ist besonders im deutschen Sprachraum die gebräuchlichste geworden (BRENNER, GISINGER, EFFKEMANN und RÖTTGER, NEUWEILER

u.v.a.). Das Kupfer wird dabei in Form des gelben Diäthylthiocarbamat-Komplexes bestimmt.

Da bei letzterer Methode für eine Doppelbestimmung mindestens 4 ccm Serum benötigt werden, ist eine von BRAUN und SCHEFFER angegebene Mikromethode, die mit nur 0,5 ccm Vollblut auskommt, in besonderen Fällen (Tierversuch, Kinder) vorteilhaft. Eine weitere Methode zur Messung von Kupfer wurde in den letzten Jahren möglich (SCHUBERT). Man benutzt künstlich radioaktiviertes Kupfer (enteral oder parenteral). Naturgemäß kann hierbei nur etwas über die Verteilung und über den relativen Kupfergehalt von Organen ausgesagt werden.

Eigene Untersuchungen

Für die eigenen Bestimmungen wurden die von HEILMEYER und PLÖTNER für das Eisen und von HEILMEYER, KEIDERLING und STÜWE für das Kupfer angegebenen Methoden benutzt. Nach sorgfältiger Reinigung der Glaswaren (mit Salpetersäure, heißem Wasser, Aqua dest., Aqua bidest.) wurden die Versuche in Serien von 2-10 Untersuchungen pro Tag durchgeführt.

Von jedem Fall wurde jeweils eine Doppelbestimmung für Eisen und eine für Kupfer gemacht. Pro Serie wurde ein "Blindwert" (statt Serum Aqua bidest.) für jedes Schwermetall bestimmt. Messungen dieses Blindwertes gegen Aqua bidest. bzw. gegen Amylalkohol ergaben Werte, die selten über 30-40 Gamma % lagen.

Die Abnahme der 20-25 ccm Blut erfolgte durch innenpolierte V2A-Kanülen direkt ins Reagenzglas, und zwar einheitlich vormittags zwischen 8 und 10 Uhr.

Sämtliche verwendeten Reagenzien waren "pro analysi", die Filter waren Schwarzband-Filter von der Firma Schleicher & Schüll. Im übrigen wurden die Bestimmungen nach den Arbeitsvorschriften in: HEILMEYER, KEIDERLING und STÜWE "Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe" durchgeführt.

Die Extinktionen (= spektrale Absorptionen) wurden in der Medizinischen Poliklinik Würzburg im Photometer Eppendorf mit

Filter 492 μ (Fe) und Filter 436 μ (Cu) gemessen und die Eisen- und Kupferwerte an einer dort erarbeiteten Eichkurve abgelesen.

Serumeisen und Serumkupfer beim gesunden Menschen

Als Ausgangspunkt für die Untersuchungen der Schwermetallspiegel beim krankhaften Geschehen muß zunächst auf die bisherigen Befunde beim gesunden Menschen eingegangen werden.

Wie weiter oben schon erwähnt wurde, hält sich der Normalserumgehalt an Eisen und Kupfer mit ziemlicher Konstanz um 100 γ -%. Von den früheren Autoren wurden allerdings besonders beim Cu uneinheitliche Mittelwerte veröffentlicht. Dies führten HEILMEYER, KEIDERLING und STÜWE in erster Linie auf die verschiedenen Untersuchungsmethoden zurück. In der Tabelle I wurden aus diesem Grunde nur die Ergebnisse von Autoren berücksichtigt, die nach den von HEILMEYER und Mitarbeitern angegebenen Vorschriften oder denen gut vergleichbaren gearbeitet haben.

Tabelle I: Mittelwerte früherer Untersucher

Autor	Eisen		Kupfer	
Albers	91	%		
Chaloupka und Leverton	ca. 120	"		
Heilmeyer und Mitarbeiter	89	"	106,9	%
Brendstrup	101,1	"	121,6	"
Segschneider			122,6	"
Gisinger			121,7	"
Effkemann und Röttger			104,0	"
Cartwright und Mitarbeiter			122,7	"
Schönheimer und Oshima			114	"
Neuweiler			122-133	"
Mittel:	102,7 γ	-%	117,6 γ	-%

Übereinstimmend fanden alle Untersucher eine Geschlechtsdifferenz des Serumeisens während der Geschlechtsreife. Der niedrige Eisengehalt bei der Frau dürfte auf die ständigen menstruellen Eisenverluste zurückzuführen sein (HEILMEYER und PLÜTNER). Diese Ansicht blieb allerdings nicht unwidersprochen. Tab.I zeigt nur die Werte bei Frauen.

Ob auch beim Kupfer ein Geschlechtsunterschied besteht, wurde bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt. BRENNER errechnete allerdings aus zahlreichen Mittelwerten eine durchschnittliche Serumkupfererhöhung bei der Frau von 7 Gamma-%.

Das Alter wirkt sich bei der Frau nur insofern aus, als jenseits des Klimakteriums sowohl das Serumeisen (CHALOUPKA und LEVERTON) als auch das Serumkupfer (SARATA) etwas absinken. Auf die Verhältnisse beim Kind und beim Jugendlichen soll hier nicht eingegangen werden (siehe SCHÄFER und BRENNER).

Ein weiterer Faktor, der zu berücksichtigen wäre, ist der menstruelle Cyklus. ALBERS fand als einziger eine leichte Senkung des Eisenspiegels während der Menstruation; da diese aber innerhalb der Grenzwerte lag, kann ihr keine klinische Bedeutung zugemessen werden. EFFKEMANN und RÖTTGER konnten auch beim Kupferspiegel keinen nennenswerten Cykluseinfluß beobachten.

Rhythmische Tagesschwankungen des Serum-Fe-Spiegels fanden alle Autoren, und zwar meist eine Senkung um 30 bis 40 % im Verlauf des Tages. Aus diesem Grunde wurde bei unseren Versuchen das Blut immer morgens abgenommen. Für das Serumkupfer sind die Befunde sehr uneinheitlich, oder aber ein Tagesrhythmus wird ganz abgelehnt.

Eigene Untersuchungen (siehe Tab.II)

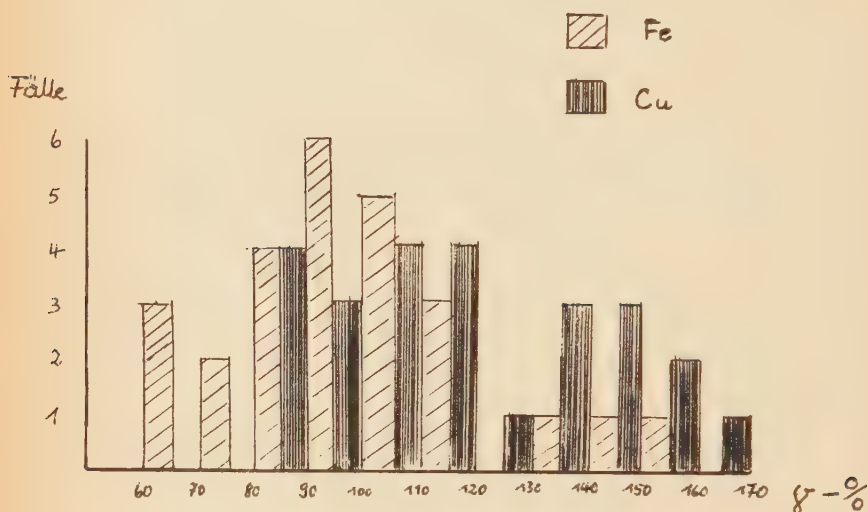
Bestimmt wurde der Serumeisen- und Kupferspiegel von 26 gesunden Frauen, meist Studentinnen und Krankenschwestern, aber auch von einigen Frauen, die wegen Sterilität oder Blutungen (nicht entzündlicher oder carcinomatöser Genese) in der Klinik waren. Auf das Fehlen auch des kleinsten entzündlichen

Vorganges wurde Wert gelegt. Aus dem Vergleich der errechneten Mittelwerte (Tab.I) mit den Werten aus Tab.II darf geschlossen werden, daß die Untersuchungen richtig durchgeführt wurden, und daß unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren gut vergleichbar sind.

Tabelle II

Nr.	Alter	Eisen (γ-%)	Kupfer (γ-%)	BSG
23	22	150	98	6/20
27	33	99	86	4/9
28	31	144	80	3/8
29	24	102	142	11/29
51	54	88	132	0/5
62	23	74	112	3/6
63	44	138	92	2/8
64	24	112	110	4/7
65	24	82	-	3/4
67	26	116	150	4/9
71	23	80	132	4/9
72	23	96	107	6/18
73	34	108	132	14/22
83	57	108	154	2/6
88	41	75	140	9/22
113	20	60	146	13/24
116	29	95	88	4/10
124	28	98	82	7/15
126	33	117	110	2/4
127	56	104	106	3/6
150	28	80	103	2/5
173	45	105	160	5/9
181	55	65	110	16/37
188	72	95	90	
191	42	97	104	
204	24	61	120	21/44
Mittel:		<u>97 γ -%</u>	<u>115,4 γ -%</u>	

Schema IV: Verteilung der Eisen- und Kupferwerte von 26 gesunden Frauen.



Abort

In der unten stehenden Tabelle werden die Werte eines Falles von Abortus imminens und dreier Fälle von inkomplettem Abort dargestellt. Wegen der geringen Fallzahl dürfen wohl keine Schlüsse aus dem Mittelwert gezogen werden.

Nr.	Diagnose	Mens	Alter	Eisen	Kupfer	BSG	Leuko
122	Ab.imm.		31	80	104	32/56	
240	Ab.incompl.	III	27	84	164	100/125	17000
242	"	IV	29	78	128	16/36	14000
247	"	V	29	28	150	58/100	10700

Schwangerschaft

Der einzige "physiologische" Zustand, bei dem eine signifikante Veränderung des Eisen-Kupfer-Index zum Ausdruck kommt, ist die Gravidität.

In Bezug auf den Eisenspiegel ist hervorstechend, daß er in dieser Zeit offenbar ganz besonderen Schwankungen unterworfen ist (NEUWEILER; HEILMEYER und PLÖTNER). SCHÄFER versucht damit die Tatsache zu erklären, daß die Ergebnisse bzw. Mittelwerte der einzelnen Untersucher recht verschieden sind. GUTHMANN, BRÜCKNER, EHRENSTEIN und WAGNER fanden 1931 einen gegenüber ihrem Normal-Mittelwert von 67 Gamma-% um 27 % erhöhten Serumeisenwert während der Schwangerschaft. Ähnlich stellte ALBERS eine Erhöhung um 33 % fest. Nach seinen Untersuchungen besteht diese Erhöhung dauernd, während GUTHMANN und Mitarbeiter den Gipfel der Vermehrung im 7.-9. Schwangerschaftsmonat sahen. Demgegenüber fanden andere Autoren (NEUWEILER, DAHL u.a. zit. nach Schäfer) an einem nicht geringeren Schwangerengut Serum-eisenwerte, die unter den Normalwerten lagen.

Die Untersuchungen des Schwangerenserumkupfers ergaben in einem Punkt völlige Übereinstimmung: alle Autoren ermittelten eine Erhöhung des Kupfers. Uneinheitlich waren allerdings die Steigerungen des Cu im Verhältnis zur Tragzeit. SARATA (zit.nach BRENNER) nahm an, daß das Kupfer in den ersten Schwangerschaftsmonaten am höchsten sei; HEILMEYER und Mitarbeiter fanden dagegen einen nur mäßigen Anstieg in den ersten 3 Monaten, gegen Ende der Gravidität aber eine starke Erhöhung. NEUWEILER beobachtete keinen Zusammenhang zwischen Höhe des Cu-Spiegels und Tragzeit. In neuerer Zeit haben SEGSCHEIDER sowie EFFKEMANN und RÖTTGER an einem großen Material einen kontinuierlichen Kupferanstieg während der Schwangerschaft festgestellt.

Die eigenen Untersuchungen (s.Tab.III), bei denen 15 Fälle mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf berücksichtigt wurden, ergaben eine bedeutende Erhöhung des Serumkupfers (Mittelwert 236 Gamma-%) um rund 100 %; der Mittel-

wert des Serumeisens lag mit 68,6 Gamma-% um etwa ein Drittel tiefer als der unserer gesunden Nichtschwangeren.

Fall Nr.244 zeigte trotz sehr beschleunigter Senkung und 14000 Leukocyten, bedingt durch eine Pyelitis, erstaunlicherweise den Schwermetallspiegel, welchen man im VII.Monat erwartet, ohne die bei Infektionen sonst eintretende starke Serum-eisensenkung.

Tabelle III

Nr.	Alter	Monat	Eisen	Kupfer	Hb (%)	BSG
155	37	II	99	191		7/15
237	20	V	42	200	75	18/41
178	27	VI	70	328	73	48/68
225	25	VII	44	210	75	
244	19	VII	70	222	70	118/128
161	27	VIII	63	246	65	37/72
176	34	VIII	87	220		28/36
185	20	VIII	54	180	65	10/30
224	18	IX	68	300	80	19/42
232	20	VIII	103	240	80	2/4
189	29	IX	105	236	75	54/75
215	31	IX	66	250	65	17/42
221	35	IX	24	220	80	43/71
236	34	IX	80	230	75	68/91
135	37	X	55	276		37/48
Mittelwert:			<u>68,6_y -%</u>	<u>236_y -%</u>		

Wochenbett

Nach der Klärung der Verhältnisse in der Schwangerschaft war es interessant, den Antagonismus von Eisen und Kupfer bei der Wöchnerin zu beobachten.

Über das Eisen konnte dazu in der Literatur nur eine

Angabe gefunden werden. ALBERS konnte sofort nach der Geburt eine Senkung um 24 % des Ausgangswertes feststellen, die auch noch relativ lange Zeit anhielt.

Der Kupferspiegel wurde von mehreren Autoren untersucht (EFFKEMANN und RÖTTGER, SEGSCHEIDER, GISINGER). Übereinstimmend fanden diese einen kontinuierlichen Abfall post partum, der hauptsächlich nach der 2.-3.Woche steiler wird (SEGSCHEIDER). Gegen Ende des 2.Monats nach der Entbindung sahen SEGSCHEIDER und GISINGER wieder normale Kupferwerte.

Die eigenen Untersuchungen zeigten bei 7 Wöchnerinnen am 7.-14.Tag des Wochenbettes einen durchschnittlichen Abfall des Serumeisens sowohl gegenüber den Normalpersonen als auch gegenüber den Schwangeren. Der Kupferspiegel war zwar immer noch über die Norm erhöht, aber gegenüber den Werten bei Schwangeren beträchtlich abgefallen (s.Tab.IV).

Tabelle IV

Nr.	Alter	Zeit n.Entb.	Eisen	Kupfer	BSG
255	26	7 Tage	44	164	103/115
256	29	7 "	50	110	30/40
275	34	8 "	71	156	50/88
253	31	8 "	62	150	15/30
254	26	8 "	33	144	64/84
243	22	14 "	48	160	75/114
246	22	14 "	36	132	51/102
Im Durchschnitt:			<u>49,1 γ -%</u>	<u>144 γ -%</u>	

Gynäkologische Operationen

Zur Klärung der Frage, die bereits von HEILMEYER und Mitarbeitern angeschnitten wurde, ob eine Operation den Serumeisen- und Serumkupferspiegel beeinflusst, sind Plastiken sehr gut geeignet, da vor der Operation keine Faktoren vorhanden sind, die

von sich aus einen Antagonismus hervorrufen würden. Auch die Entfernung gutartiger Tumoren, wie Myome oder Ovarialcysten, läßt sich verwerten, da bisher bei benignen Geschwulsten keine Eisen-Kupfer-Schwankungen gefunden wurden.

Aus der Tab.V ist ersichtlich, daß in allen Fällen vom 2.-14.Tag nach der Operation eine beträchtliche bis starke Senkung des Serumeisenspiegels bestand, und daß das Kupfer erheblich erhöht war. Diese Befunde sind durchaus mit denen zu vergleichen, die man sonst bei Infektionen und malignen Tumoren findet.

Die Operationswunde verheilte bei allen 8 Patientinnen primär.

Tabelle V

Nr.	Alter	Eisen	Kupfer	Zeit n.Op.	Hb (%)	BSG
37	30	15	226	2 Tage	94	23/60
35	61	29	212	3 "	73	25/55
258	53	20	164	4 "	88	2/5
36	38	19	212	8 "	81	14/25
120	31	43	180	8 "	93	70/104
128	43	62	180	8 "	85	17/46
261	33	45	190	14 "	90	69/92

Mittelwert: 32,5 γ-% 196 γ-%

Diskussion

Vor der Besprechung der eigenen Ergebnisse ist es zunächst wichtig, auf die Genese der Verschiebungen der beiden Schwermetalle im Serum einzugehen. Beim Durchsehen der Literatur kann man feststellen, daß diese Frage noch weitgehend ungeklärt ist; viele Autoren umgehen sie oder behelfen sich mit Hypothesen.

Für die Serumeisensenkung scheint die von SCHÄFER 1953 ver-

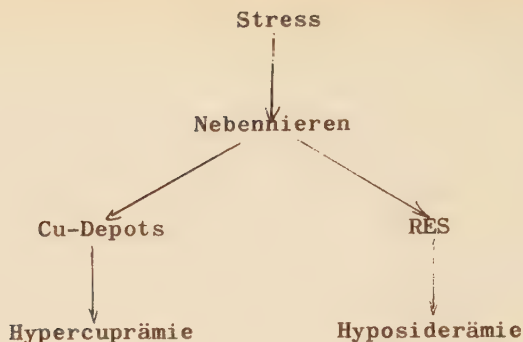
öffentliche Theorie die treffendste und wahrscheinlichste zu sein. Nach eingehendem Studium der Literatur und nach Untersuchungen zusammen mit BOENECKE fand er eine Senkung des Serumeisens außer beim Infekt, bei malignen Tumoren usw. auch beim Schock der verschiedensten Genese, nach Injektionen von Histamin und Adrenalin, sowie bei verschiedenen cerebralerregenden Reizen. Schon vorher hatten BEIGELBÖCK, HOFF und CLOTTEN denselben Vorgang auch bei Injektionen von ACTH und Cortison festgestellt. SCHÄFER kam nun zu dem Schluß, daß "der Organismus auf die verschiedensten Belastungen, also im sogenannten Stress, mit einer Senkung des Serumeisenspiegels antwortet, und daß der Infekt nur einer von vielen Anlässen ist, in dieser Weise zu reagieren". Der Nebenniere, speziell der Nebennierenrinde, wird dabei eine überragende Bedeutung zugeschrieben.

Ausgehend von der Tatsache, daß Kupfer und Eisen sich bei Infekten und diesen vergleichbaren Vorgängen konstant reziprok verhalten (HEILMEYER, KEIDERLING und STÜWE), und daß BEIGELBÖCK und Mitarbeiter bei der Injektion von ACTH und Cortison nicht nur eine Eisensenkung, sondern auch eine Kupfererhöhung fanden, darf man wohl annehmen, daß für das Serumkupfer der gleiche Mechanismus gilt. Mit anderen Worten, jeder Stress im SELYE'schen Sinne hat auch eine Serumkupfererhöhung zur Folge.

Als Empfänger dieser vom Stress ausgelösten Impulse wird für das Serumeisen allgemein das RES angesehen. Dieses befindet sich bei allen Abwehrvorgängen in einem Zustand erhöhter Aktivität; es entzieht dem Serum das Eisen und lagert es in seinen Zellen an (HEILMEYER und Mitarbeiter). Dort wird es für die Toxinbindung oder -hemmung nutzbar gemacht. Außerdem wird das Eisen in den RES-Zellen für den Zellstoffwechsel (Cytochromsystem) vermehrt gebraucht (BEIGELBÖCK).

Die Erhöhung des Serumkupfers dürfte auf eine Reizung der Kupferdepots (Leber, Erythrocyten) durch die auslösende Ursache direkt oder über das RES zurückzuführen sein: die Depots geben dann das Kupfer vermehrt ins Serum ab.

Schema V



Daß der Stress nicht die einzige Ursache der Schwermetallverschiebung sein kann, zeigt sich in der Tatsache, daß auch isolierte Eisen- oder Kupferverschiebungen und verschiedene Variationen des Antagonismus vorkommen können. Einige dieser Ursachen wurden schon geklärt, so z.B. ein exogener Eisenmangel (Blutung, mangelhafte Resorption) für die isolierte Serumeisensenkung. Für die Kupfererhöhung ohne Senkung des Fe machte man einen Mangel an Caeruloplasmin verantwortlich (J.u.R.STEGER).

Auch hormonelle Einflüsse wurden diskutiert.

Besprechung der eigenen Ergebnisse

Die Mittelwerte aus den Untersuchungen von 26 gesunden Frauen im Alter von 20 bis 72 Jahren decken sich weitgehend mit den Ergebnissen früherer Autoren. Eine Erklärung der großen Variationsbreite (Minimal- und Maximalwerte für Eisen 60 und 150 Gamma-%, für Kupfer 80 und 154 Gamma-%) konnte nicht gefunden werden. Eine gleichmäßigere Verteilung des Kupfers gegenüber dem Eisen über die ganze Variationsbreite wurde beobachtet.

Bei 8 operierten Frauen im Alter von 25-61 Jahren wurde vom 2.-14.Tag post operationem ein Antagonismus in den Serumspiegeln von Eisen und Kupfer gefunden, wie ihn HEILMEYER und Mitarbeiter beim Infekt und beim Carcinom sahen. Die Genese dieser Schwermetallbewegungen dürfte einmal im Operationsschock und zum ande-

ren in den daran anschließenden Abwehrvorgängen des Körpers gegen die Eiweißzerfallsprodukte zu suchen sein. Die Senkung des Serumeisens könnte auch durch einen echten Eisenmangel auf Grund des Blutverlustes bei der Operation entstanden sein; allerdings wäre damit die Erhöhung des Blutkupfers nicht zu erklären, sodaß der Stress die Hauptursache sein muß.

Im Serum von 15 gesunden Schwangeren im II.-X.Schwangerschaftsmonat wurde eine gleichmäßige starke Erhöhung des Kupfers gemessen, die weit höher ist, als die bei den Operierten gefundene. Eine Serumeisensenkung wurde zwar ermittelt, jedoch war diese wesentlich geringer, als sie bei Infekten, nach Operationen usw. zu sein pflegt.

Für diese Unterschiede werden folgende Ursachen angenommen:

1. Die Stresswirkung der Schwangerschaft allein (Abwehrreaktionen des mütterlichen Organismus gegen Stoffwechselprodukte des Foeten, die dauernd durch die Placenta ins mütterliche Blut eingeschwemmt werden), die ja auch in einer erhöhten Blutkörperchensenkungsbeschleunigung zum Ausdruck kommt, würde einen Antagonismus wie beim Infekt und dergleichen erzeugen, wenn nicht
2. eine zusätzliche Komponente hinzu käme; nämlich eine vermehrte Ausschüttung sowohl vom Eisen als auch von Kupfer zur Anlegung von Depots im Embryo für die Zeit nach der Geburt. Dieser 2.Faktor bewirkt dann eine Steigerung des Serumkupfers über 200 Gamma-% hinaus und eine Erhöhung des Serum-Fe, das damit wieder subnormale Werte annimmt.

Diese Erklärung erhellt auch die Situation, die wir bei 7 Wöchnerinnen I-II Wochen post partum fanden: da keine Versorgung des Foeten mehr notwendig ist, sinken Eisen und Kupfer wieder ab auf Mittelwerte, die allein durch den Geburtsstress und die Abwehr- und Regenerationsvorgänge der Wochenbettsperiode hervorgerufen werden.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über das Verhalten von Serumeisen und Serumkupfer bei gesunden Nichtschwangeren, Schwangeren, Wöchnerinnen und Operierten berichtet.

Zunächst wird ein historischer Überblick über die Eisen- und Kupferforschung gebracht (im besonderen die Schwermetalltherapie und Bestimmung von Cu und Fe bei Pflanzen, Tieren und beim Menschen bis zur Jahrhundertwende).

In den folgenden zwei Kapiteln wird über die heutigen Erkenntnisse in der Physiologie von Kupfer und Eisen gesprochen. Im einzelnen werden die Aufnahme, die Verteilung, die Aufgaben und die Ausscheidung der beiden Schwermetalle im menschlichen Körper berücksichtigt. Darauf folgt ein Kapitel über die Pathologie des Eisen- und Kupferstoffwechsels. Die Ausfallserscheinungen, die Organgehalte und die Zusammenhänge der Serumgehalte bei verschiedenen pathologischen Zuständen werden dargelegt. Den Schluß dieses Abschnitts bildet eine Übersicht über verschiedene Krankheiten, bei denen eine Veränderung des Serumspiegels von Kupfer und Eisen gefunden wird.

Im Kapitel "Methodik" wird zunächst eine Übersicht über die verschiedenen bisher verwendeten Bestimmungsmethoden gebracht. Auf die von uns benutzten Methoden, die in HEILMEYER, KEIDERLING und STÜWE: "Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe" ausführlich beschrieben sind, wird kurz eingegangen.

Im folgenden experimentellen Teil wird vor jedem Abschnitt über die bisher in der Literatur bekannten Ergebnisse berichtet, dann folgen die eigenen Untersuchungen.

1. Durchschnittswerte von 26 gesunden Frauen.

Serumeisen: 97 Gamma-%, Serumkupfer: 115,4 Gamma-%.

In einem Schema wird die Verteilung dieser Werte dargestellt.

2. Durchschnittswerte von 15 Schwangeren im II.-X. Monat.

Serumeisen: 68,6 Gamma-%, Serumkupfer: 236 Gamma-%.

3. Mittelwerte von 7 Wöchnerinnen 1 bis 2 Wochen nach der Entbindung.

Serumeisen: 49,1 Gamma-%, Serunkupfer: 144 Gamma-%.

4. Mittelwerte von 8 operierten Frauen vom 2.-14.Tag nach der Operation.

Serumeisen: 32,5 Gamma-%, Serunkupfer: 196 Gamma-%.

In der Diskussion wird versucht, die Ursachen der Eisen- und Kupferverschiebungen im Blutserum zu erklären. Neben anderen Einflüssen wird besonders der "Stress" dafür verantwortlich gemacht.

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Burger für die freundliche Überlassung des Themas danken, ebenso Herrn Privatdozenten Dr. Rummel für seine jederzeit bereitwilligst erteilten Ratschläge und Hinweise bei der Bearbeitung des Themas. Ferner möchte ich nicht versäumen, Herrn Dr.med. Reisert, Med. Poliklinik Würzburg, für die photometrischen Messungen zu danken.

Literaturverzeichnis

- ALBERS: Das Eisen bei Mutter und Kind. Leipzig, Georg Thieme-Verlag (1941)
- BEIGLBÖCK, HOFF und CLOTTEN: Zur Frage der Cortisonwirkung. Selbstverlag Augsburg (1950)
- BENCE, D. und I.LENDVAI: Der Kupfergehalt des Blutes bei Anaemien. Z.Klin.Med.130,299 (1936)
- BÖNI und JUNG: Die Bedeutung der Serumeisen- und Serumkupfertageskurven für die Beurteilung rheumatischer Erkrankungen. Schweiz.Med. Wschr.183 (1950)
- BOYDEN, R. and V.R.POTTER: On the form of copper in blood plasma. J.of biol.chem.122, 285 (1938)
- BRAUN, H.: Die Bedeutung des Eisens im Stoffwechsel und in der Therapie. Südd.Apotheker Ztg. Nr.5,63 (1949)
- BRAUN und SCHEFFER: Über mikrophotometrische Bestimmung des Kupfers. Biochem.Zschr.304,397 (1940)
- BRENDSTRUP: Serum iron, total iron-binding capacity of serum, and serum copper in normals. Scand.J.Clin.Laborat.Invest.5,312 (1953)
- BRENNER, W.: Serumeisen und Serumkupfer beim gesunden und kranken Kind. Med.Mschr.232 (1948)
Die Bedeutung des Kupfers in Biologie und Pathologie. Ergeb.innere Med.NF 4,806 (1953)
- BUTZENGEIGER und LANGE: Über die Bedeutung der Eisen-Kupferbestimmung im Blutserum für die Differentialdiagnose des Ikterus. Arztl.Wschr.7, 250 (1952)
- CARTWRIGHT and HUGULEY: Studies on free erythrocyte protoporphyrin, plasma iron and plasma copper in normal and anaemic subjects. Blood 3,501 (1948)
- CHALOUPKA and LEVERTON: Serum iron and hemoglobin values of 276 healthy women. Federation Proc.10,377 (1951)
- CHOU, T.P. and W.H.ADOLPH: Copper metabolism of man. Biochem.J.29, 476 (1935)
- DIETL, F.G.: Die Kupferbehandlung fieberhafter Aborte und puerperaler Komplikationen. Zbl.Gyn. 47,2528 (1939)

- EFFKEMANN und
RÖTTGER: Über den Serumkupfergehalt während der Schwangerschaft. Klin.Wschr.28, H.13/14, 216 (1950)
- ELVEHJEM, C.A. and
C.W.LINDOW: The Determination of copper in biological materials. J.of biol.chem.81,435 (1929)
- ELVEHJEM, C.A.,
H.STEENBOCK and
E.B.HART: The distribution of copper in blood. J.of biol.chem.83,21 (1929)
- FUHRMANN und
BARKEMAYER: Zur Methodik der Serumeisenbestimmung. Z.f.d.gesamte Innere Med.2,458 (1947)
- GERLACH, W.: Über den Kupfergehalt menschlicher Tumoren in Beziehung zum Kupfergehalt der Leber. Z.Krebsfshg.42,290 (1935)
- GISINGER, E.: Beiträge zum Kupferstoffwechsel. Wiener Z.inn.Med.36,168 (1955)
- GUTHMANN, BRÜCKNER,
EHRENSTEIN und WAGNER: Das ultrafiltrable Eisen im Serum der Frau (Biologische und klinische Studien). Arch.Gyn.147,469 (1931)
- HAUROWITZ: Über eine Anomalie des Kupferstoffwechsels Hoppe-Seylers Z.190,72 (1930)
- HEILMEYER, L.: Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Physiologie.
- HEILMEYER, L.,
KEIDERLING und STÜWE: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe. Jena 1930 und 1941
- HEILMEYER, L. und
PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Verlag G.Fischer 1937
- HEILMEYER, L. und
STÜWE: Der Eisen-Kupferantagonismus im Blutplasma beim Infektionsgeschehen. Klin.Wschr.925 (1938)
- HETTICHE, H.O.: Die Bedeutung der körpereigenen Metalle für die Toxinentgiftung des Organismus. Klin.Wschr.18,Nr.45,1437 (1939)
- KAMEGAI, S.: Über das Kupfer im Organismus (Kupfer und Eisen im Blut der Hühnerembryonen). J.of Biochem.30,33 (1939)
- KEIDERLING, W.: Eisen und Kupfer als Wirkstoffe im Organismus. Med.Mschr.2,37 (1948)
- KITZES, G.,
C.A.ELVEHJEM and
H.A.SCHUETTE: The determination of plasma iron. J.of biol.chem.155,653 (1944)

- KREBS, H.A.: Über das Kupfer im menschlichen Serum. Klin.Wschr.Jg.7,Nr.13 (1928)
- MÜLLER, A.H.: Die Rolle des Kupfers im Organismus mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zum Blut. Erg.inn.Med.48,444 (1935)
- NEUWEILER, W.: Über die fetale Resorption von Kupfer aus der Placenta. Klin.Wschr.21,521 (1942)
- RÖTTGER: Kupfer bei Mutter und Kind. Arch.Gyn.177, 650 (1950)
- SACHS, A., V.E.LEVINE and A.A.FABIAN: Copper and iron in human blood. Arch.int. Med.55,227 (1935)
- SCHÄFER, K.H.: Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Ergeb.inn.Med.NF 4,706 (1953)
- SCHITTENHELM, A.: Pathogenese und Einteilung der Anaemien. Verh.dt.Ges.inn.Med.52,180 (1940)
- SCHRÖDER, H. und M.BRAUN-STAPPENBECK: Vitamin C-Gehalt des Blutes und Serumeisenspiegel. Klin.Wschr.II,979 (1941)
- SCHUBERT, G.: Tierexperimentelle Indicatoruntersuchungen mit Radiokupfer in der Schwangerschaft und beim Feten. Arch.Gyn.176,272 (1949)
- SCHUBERT, G., MAURER und RIEZLER: Indicatoruntersuchungen mit Radiokupfer (Kupferabsorption). Z.inn.Med.3,178 (1948)
- SEGSCHNEIDER, P.: Das Verhalten des Serumkupfers bei der gesunden nichtschwangeren und schwangeren Frau. Z.f.Gebh.u.Gyn.130,142 (1949)
- STEGEER, J.u.R.: Die Störungen des Kupfer- und Aminosäurenstoffwechsels bei der hepatocerebralen Degeneration und deren Behandlung mit BAL. Dt.Z.f.Nervenheilk.172,321 (1945)
- TOMPSETT, S.L.: The copper and "inorganic" iron contents of human tissues. Biochem.J.29,480 (1935)
- VOLLAND, W.: Eisen- und Kupferstoffwechsel des Gehirns. Med.Mschr.246 (1949)
Gehirnbefunde bei Hämochromatose (Zugleich ein Beitrag zur Frage des Eisen- und Kupferstoffwechsels bei der Hämochromatose). Z.inn.Med.2,634 (1947)
- WARBURG, O.: Methode zur Bestimmung von Kupfer und Eisen und über den Kupfergehalt des Bluteserums. Biochem.Z.187,255 (1927)

- WARBURG, O.: Schwermetalle als Wirkgruppen von Fermenten. Berlin 1946
Über Kupfer im Blutserum des Menschen. Klin.Wschr.I,1094 (1927)
- WARBURG, O. und H.A.KREBS: Über locker gebundenes Eisen und Kupfer des Blutserums. Biochem.Z.190,143 (1927)
- WOLFF, H.: Klinische Spurenelementprobleme. Med.Mschr.88 (1949)
- ZAUSCH, G.: Zur Methodik der Eisen- und Kupferbestimmung im Serum. Klin.Wschr.954 (1955)
Modifikation der Eisen- und Kupferbestimmung zu einem halbkombinierten Arbeitsgang unter Verwendung einfacher Geräte. Ärztl.Wschr.65 (1956)

Lebenslauf

Am 26.7.1933 wurde ich als Sohn des prakt.Arztes Dr. Max Hock und dessen Ehefrau Antonie geb. Hofmann, in Boxberg/Nordbaden geboren. Hier besuchte ich 4 Klassen der Volksschule. Von 1943-1952 durchlief ich die Oberschule in Bad Mergentheim und legte im Frühjahr 1952 die Reifeprüfung ab.

Zum Sommersemester 1952 schrieb ich mich in der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg ein. Nach Ablegung des Physikums im März 1955 wechselte ich im Winterhalbjahr 1955/56 an die Universität Freiburg und im Sommerhalbjahr 1956 an die Universität München über. Vom Wintersemester 56/57 an studierte ich wieder in Würzburg und beendete mein Studium dort 1958 mit dem Staatsexamen.

Fernann Hock

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

